

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

102 54 304.6

**Anmeldetag:**

21. November 2002

**Anmelder/Inhaber:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE

(vormals: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG)

**Bezeichnung:**

Neue Xanthinderivate, deren Herstellung und deren  
Verwendung als Arzneimittel

**IPC:**

C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 09. Oktober 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

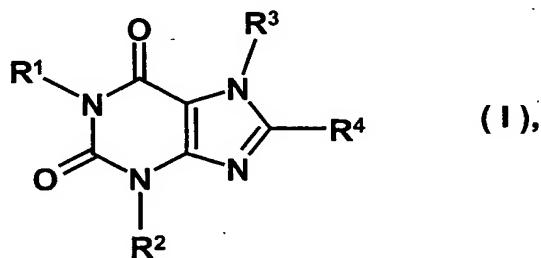
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Schätz".

Schätz

Neue Xanthinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung  
als Arzneimittel

---

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der  
allgemeinen Formel



10 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren  
Prodrugs und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit  
anorganischen oder organischen Säuren oder Bäsen, welche wertvolle pharmako-  
logische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität  
des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung  
15 zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammen-  
hang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-  
IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes  
mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein  
physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu  
20 deren Herstellung.

In der obigen Formel I bedeuten

R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

25

A eine durch eine Phenylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei die C<sub>1-6</sub>-  
Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann und wobei der  
Phenylring durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann und

R<sup>10</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

5

eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, [N-(Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino]-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonylamino-, Morphin-4-yl-sulfonyl-amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

10

eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl]-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

15

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

20

eine Cyan-, Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

25

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-  
aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-  
carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-  
C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-  
alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-  
oxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morphin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-  
oxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-  
carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-  
amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morphin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 4-  
(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-  
alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Amino-  
C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-,  
Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morphin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-  
alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-  
gruppe,

eine Mercapto-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-  
sulfonyl-, Arylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-  
sulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-  
sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morphin-4-yl-sulfonyl-  
, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

5

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-4</sub>-Alkinyloxygruppe,

10 eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

15

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor-,  
Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-3</sub>-  
Alkyloxygruppe oder eine Cyangruppe, oder

20

R<sup>11</sup> zusammen mit R<sup>12</sup>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebun-  
den sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, geradkettige C<sub>3-5</sub>-  
Alkylen- oder -CH=CH-CH=CH-Gruppe, wobei die -CH=CH-CH=CH- Gruppe  
durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- Trifluormethyl-,  
Cyan-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonylamino-,  
Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituiert sein kann,  
und

25

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor-  
oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe be-  
deuten,

30

eine Phenylgruppe, die durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei  
R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, und die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylgruppe, wobei die C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,



eine Heteroarylgruppe,

15 eine Heteroaryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe, wobei die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine Heteroaryl-C<sub>2-3</sub>-alkinylgruppe und

20

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und



E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

25 eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Hydroxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe darstellt, wobei die vorstehend genannten Phenylringe jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>11</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis 30 R<sup>11</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine -NR<sub>a</sub>-NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R<sub>a</sub> gleich oder verschieden sein können,

eine -NH-NH-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome durch eine geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind,

5 eine -O-NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Stickstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist,

10 eine -O-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und in der R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, wobei die Phenylringe jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, Heteroaryl- oder Heteroarylmethylgruppe darstellen oder R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> zusammen eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylengruppe darstellen,

15 20 eine -S-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine -SO-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine -SO<sub>2</sub>-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

oder eine -NR<sub>a</sub>-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Stickstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

und G eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe,

eine durch eine Imino-Gruppe substituierte Methylengruppe, in der das Stickstoffatom durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-,  
5 Phenyl-, Phenylmethyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl methyl-, Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-  
amino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-,  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-carbonyl-  
amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxyl-, C<sub>1-6</sub>-  
Alkyloxy-, Cyano-, oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei die genann-  
10 ten Phenylgruppen durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können,  
wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 1,1-Ethenylen-Gruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch ein  
oder zwei Chlor- oder Fluoratome oder eine oder zwei C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Per-

15 fluoralkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-,  
Heteroaryl-, Heteroaryl methyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-,  
Phenylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Carboxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-carbonyl-,  
Aminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)aminocarbonyl-,  
Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-,  
20 Phenylaminocarbonyl-, Heteroarylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>3-7</sub>-  
Cycloalkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Heteroaryl sulfinyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-  
Cycloalkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroaryl sulfonyl-, Cyano- oder

25 Nitrogruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder  
verschieden sein können und die genannten Phenylgruppen durch die  
Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vor-  
stehend erwähnt definiert sind,

oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeuten, darstellen,

30 oder A zusammen mit B eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinylcarbonyl-, 1,2,3,4-Tetra-  
hydroisochinolinylcarbonyl-, 2,3-Dihydroindolylcarbonyl- oder 2,3-Dihydroisoindolyl-  
carbonylgruppen darstellen, in der die Benzogruppen jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup>  
bis R<sup>13</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> wie vorstehend erwähnt definiert

sind und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Benzogruppe durch Stickstoffatome 5 ersetzt sein können und die Alkylenteile der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein oder zwei Fluoratome, eine oder zwei Methylgruppen oder einer Oxo- Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und D eine C<sub>1-6</sub>-Alkylengruppe, die durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,

10 eine C<sub>2-3</sub>-Alkenylengruppe, die durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann,

oder eine Propinylengruppe bedeutet,

15 R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe,

20 eine C<sub>3-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

25 eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetra- hydrofuranyl methyl- oder Tetrahydropyranyl methylgruppe,

30 eine Arylgruppe,

eine Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe,

eine Aryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe,

eine Arylcarbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe,

5 eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

10 eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

eine Aryl-G-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei G eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  
15 Imino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>d</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

20 R<sub>d</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

25 oder eine durch eine Gruppe R<sub>e</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

30 R<sub>e</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des Xanthingerüstes isoliert ist,

R<sup>3</sup> eine C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>f</sub> substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

5 R<sub>f</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte  
C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-  
Cycloalkenylgruppe,

10 eine Arylgruppe oder

15 eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-,  
Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die  
vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei  
C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder  
durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C<sub>1-3</sub>-Aikyloxygruppe substituiert sein  
können,

20 eine C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

25 eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe  
substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-8</sub>-Alkinylgruppe,

25 eine Arylgruppe oder

eine Aryl-C<sub>2-4</sub>-alkenylgruppe,

30 und

$R^4$  eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

- 5 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,
- 10 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,
- 15 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,
- 20 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,
- 25 eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

5 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, wobei in denjenigen Verbindungen, in denen

10 die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Carbonylgruppe,  
die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe,  
die Gruppe E eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe und die Gruppe G eine Carbonylgruppe, in  
der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,  
die Gruppe E eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,  
und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe oder die Gruppe A eine gegebenenfalls  
15 durch eine der vorstehend erwähnten Gruppen substituierte Phenyl- oder  
Heteroarylgruppe und die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G  
eine Ethenylengruppe bedeuten,

20 R<sup>4</sup> nicht die Bedeutung einer gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine  
oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-  
ylgruppe annehmen kann,

25 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen  
substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-  
[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

30 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

5 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

10 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

15 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

20 eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

25 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

30 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

5 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

10 eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist und

15

R<sup>19</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

20 eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist und R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch den Rest R<sup>20</sup> substituierte Aminogruppe, in der

25 R<sup>20</sup> eine Azetidin-3-yl, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

30

eine durch den Rest R<sup>20</sup> und eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R<sup>20</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine  $R^{19}$ - $C_{3-4}$ -alkyl-gruppe, in der der  $C_{3-4}$ -Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei  $R^{19}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

5

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

10 eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminogruppe substituiert ist,

15 oder eine Azetidin-2-yl- $C_{1-2}$ -alkyl-, Azetidin-3-yl- $C_{1-2}$ -alkyl-, Pyrrolidin-2-yl- $C_{1-2}$ -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperidin-2-yl- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperidin-3-yl-,

20 Piperidin-3-yl- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl- $C_{1-2}$ -alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein können,

25 wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Aryl-

gruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig von-  
einander durch  $R_h$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten  
gleich oder verschieden sein können und  $R_h$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,  
eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methyl-  
sulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-,

30 Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkyloxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-,  
Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Difluormethoxy- oder  
Trifluormethoxygruppe darstellt,

35 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroaryl-

gruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-  
thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinyl-  
5 gruppe in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind, zu verstehen ist,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxalinalinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxalinalinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumaryl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

20 und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch  $R_h$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R_h$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

30 Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe abgespalten ist.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

5

desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

10

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei

15

C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein

20

C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



30 in dem

R<sub>p</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

$R_q$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

5  $R_r$  ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

10 und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch 15 Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppen, mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkyloxy- 20 carbonyl- oder C<sub>1-16</sub>-Alkyl-carbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy- carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyl-oxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexa- 25 decyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethyl- carbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-carbonylgruppe wie die 30 Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkyloxy-carbonyl-,

$C_{1-3}\text{-Alkyloxy-C}_{2-4}\text{-alkyloxy-C}_{2-4}\text{-alkyloxy-carbonyl-}$ ,  $R_p\text{-CO-O-(R}_q\text{CR}_r\text{)-O-CO-}$ ,  
 $C_{1-6}\text{-Alkyl-CO-NH-(R}_s\text{CR}_t\text{)-O-CO-}$  oder  $C_{1-6}\text{-Alkyl-CO-O-(R}_s\text{CR}_t\text{)-(R}_s\text{CR}_t\text{)-O-CO-}$   
Gruppe, in denen  $R_p$  bis  $R_r$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5  $R_s$  und  $R_t$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder  
 $C_{1-3}\text{-Alkylgruppen darstellen,}$

zu verstehen.

10 Des Weiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten  
gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten,  
soweit nichts anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispiels-  
weise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

15 Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie oben erwähnt definiert sind und

20  $R^4$  eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert  
ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

25 eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine  
Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

30 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,  
oder

eine  $N$ -(2-Aminoethyl)- $N$ -methylamino- oder eine  $N$ -(2-Aminoethyl)- $N$ -ethylamino-  
Gruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

5 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und Salze.

10 Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

15 R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

20 A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyrazinyl-, Pyrazinylmethyl-, 1,3,5-Triazinyl-, 1,3,5-Triazinylmethyl-, 1,2,4-Triazinyl-, 1,2,4-Triazinylmethyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, 1,3-Oxazolyl-Gruppe, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Gruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und zusätzlich gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

25 B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft und

30 E ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -NH-NH-Gruppe oder eine -OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe,

eine Cyaniminomethylen- oder Nitroiminomethylengruppe

oder eine 1,1-Ethenylengruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom  
durch eine oder zwei Trifluormethyl-, Cyano-, Nitro-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppen substituiert sein kann, wobei  
die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die genannten  
Phenyl-Gruppen durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder  
eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-  
carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methyl-  
sulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Nitro-Gruppen substituiert sein können,  
wobei diese Substituenten ebenfalls gleich oder verschieden sein können,  
bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder  
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>4-6</sub>-Alkenylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-yl-methyl-Gruppe

und

R<sup>4</sup> eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert  
ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

5 eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

10 eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methylamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethylamino-Gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

15

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20 Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen



R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

25 A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrimidinylmethylgruppe, wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluor-methyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder  
30 Nitro-Gruppe substituiert und gegebenenfalls zusätzlich durch ein ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

5 E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe, -N(CH<sub>3</sub>)-Gruppe oder -OCH<sub>2</sub>-  
Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoff-  
atom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

10 oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder  
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

15 R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

20

und

25 R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und  
deren Salze,

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

30

R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Pyridinyl- oder Pyridinylmethylgruppe, in der die Phenylringe mit einer Amino-, Methoxy-, Methyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

5 B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe oder -OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

10

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,



oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

15

Deine Methylengruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

20 R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe



und

25

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:

(a) 1-[(Benzylloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

5 (b) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(c) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

10 (d) 1-{[(Pyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(e) 1-{[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

15 (f) 1-{[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

20 (g) 1-{[(2-Methyl-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(h) 1-{[(2-Nitro-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

25 (i) 1-{[(4-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(j) 1-{[(2-Methoxy-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

30 (k) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(l) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

5 (m) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(n) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

10 (o) 1-{[(3-Cyano-phenyl)aminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(p) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin und

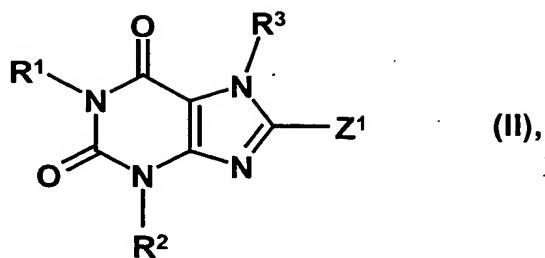
15 (q) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

sowie deren Salze.

20 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

25 a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> einer der eingangs erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

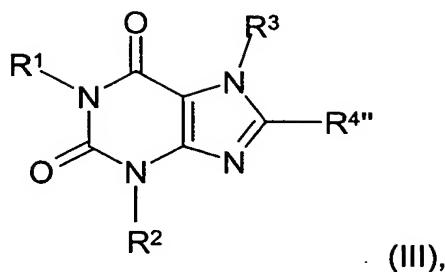
$R^1$  bis  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind und

5  $Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-,  
Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe, wie beispielsweise ein Chlor- oder Brom-  
atom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt,  
mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R^{4'}-H$ , in der  $R^{4'}$  einen der für  $R^4$  eingangs  
erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst  
10 verknüpft ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol,  
Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylen-  
glycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in

15 Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcar-  
bonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B.  
Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei  
diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und  
gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkali-  
20 halogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen  
-20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C,  
durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem  
Überschuß des Amins der allgemeinen Formel  $R^{4'}-H$  durchgeführt werden.

25 b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und R<sup>4'</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, gegebenenfalls gefolgt von einer nachträglichen Alkylierung der Imino-, Amino- bzw. C<sub>1-3</sub>-Alkylaminogruppe.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

15

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Brom-  
20 trimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt.

25 die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

die Carbobenzylloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen

5 zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenechlorid bei Temperaturen zwischen –20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

10 Die gegebenenfalls nachträgliche Einführung eines C<sub>1-3</sub>-Alkylrests kann mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung erfolgen.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol,

15 Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyliodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

20 Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natrium-25 triacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. 30 bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen

während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-,

5 Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-,  
Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-,  
Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätz-

10 lich die Phthalylgruppe in Betracht.

 Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

20 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch

25 bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

30 Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit 5 Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem 10 Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

15 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

20 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer 25 physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

30 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und

ihrer aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders  
5 gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

10

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, 15 Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

20

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

25

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VIII).

30

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der 5 humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2" , erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM 10 Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

15 50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zu- pipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein 20 (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Test- substanz wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assay- puffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raum- temperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die An- 25 regungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC<sub>50</sub> Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven 30 berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung
	IC <sub>50</sub> [nM]
1	27
1(1)	46
1(2)	26
1(3)	4
1(4)	13
1(5)	7
1(6)	722
1(7)	4
1(8)	42
1(9)	32
1(10)	286
1(11)	28

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(3) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnte.

5

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können.

10 Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch

die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstums-

hormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogen-phosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenol-pyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterol-

resorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder  $\beta$ 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677. Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. AI1 Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt  
10 zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie  
15 Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

20

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1-[(Benzylloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 242 mg 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 110 mg Kaliumcarbonat in 2 ml N,N-Dimethylformamid werden 91  $\mu$ l Benzylchloracetat gegeben und das Reaktionsgemisch wird etwa drei Stunden bei 55°C geschüttelt. Anschließend wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 5 ml

10 Methylenechlorid und 15 ml Wasser versetzt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 213 mg (65 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.82 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:8)

15 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 565 [M+H] $^+$

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

20 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 564 [M+H] $^+$

(2) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25  $R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:8)

Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 550 [M+H] $^+$

(3) 1-{[(Pyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 551 [M+H] $^+$

(4) 1-{[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 566 [M+H]<sup>+</sup>

(5) 1-{[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 551 [M+H]<sup>+</sup>

(6) 1-[(2-Methyl-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 564 [M+H]<sup>+</sup>

10

(7) 1-[(2-Nitro-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 595 [M+H]<sup>+</sup>

15

(8) 1-[(4-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 455, 457 [M+H]<sup>+</sup>

20

(9) 1-[(2-Methoxy-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 580 [M+H]<sup>+</sup>

25

(10) 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 5:6)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup>

30

(11) 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup>

(12) 1-[(3-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 455,457 [M+H]<sup>+</sup>

5 (13) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 595 [M+H]<sup>+</sup>

10 (14) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 610 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel II

15 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 15.00 g 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin und 16.00 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylsulfoxid werden 11.00 g (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin gegeben und die dicke hellbeige Suspension wird vier Stunden mit einem mechanischen Rührer bei ca. 114°C gerührt. Dann werden nochmals 900 mg (R)-3-tert.-

20 Butyloxycarbonylamino-piperidin, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid, zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses wird weitere zwei Stunden bei 114°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit reichlich Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird gründlich verrieben, bis keine Klumpen mehr vorhanden sind, und abgesaugt. Der helle Feststoff wird erneut mit Wasser

25 aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser und Diethylether nachgewaschen und im Umlufttrockenschränk bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 19.73 g (94 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

30

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(4-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup>

5 (2) 1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 567 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10 Schmelzpunkt: 235-237°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-[(3-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel III

#### 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

20 Zu 30.17 g 3-Methyl-8-brom-xanthin und 27.00 ml Hünigbase in 370 ml N,N-Dimethylformamid werden 17.06 g 1-Brom-2-buten gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wird nochmals 1 ml 1-Brom-2-buten nachgesetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit ca. 300 ml Wasser verdünnt und der entstandene helle Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 30.50 g (84 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 95:5)

30 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 297, 299 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel IV

1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 64  $\mu$ l Oxalylchlorid in 2 ml Methylenchlorid wird unter Rühren bei -60°C eine  
5 Lösung aus 107  $\mu$ l Dimethylsulfoxid in 0.5 ml Methylenchlorid getropft. Nach fünf  
Minuten wird eine Lösung aus 345 mg 1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 1.5 ml  
10 Methylenchlorid zugetropft und nach weiteren 15 Minuten werden 0.42 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und man läßt das  
Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird es mit  
15 Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird  
über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit  
Cyclohexan/Essigester (4:1 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.  
Ausbeute: 241 mg (70 % der Theorie)

15 Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 565 [M+H] $^+$

Beispiel V

1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

20 Zu einem Gemisch aus 1.00 g 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin und 677 mg  
Kaliumcarbonat in 25 ml N,N-Dimethylformamid werden 556 mg 2-Phenoxyethyl-  
oxiran und 110 mg Kaliumiodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. acht  
Stunden bei 120°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser verdünnt und mit  
25 Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat  
getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (4:1  
auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.  
Ausbeute: 446 mg (30 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI $^+$ ): m/z = 447, 449 [M+H] $^+$

Beispiel VI

1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu einem Gemisch aus 250 mg 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 64 mg 2-Amino-benzylamin und 265 µl Hünigbase in 3 ml N,N-Dimethylformamid werden 162 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird

5 etwa zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird mit 15 ml 1 N Natronlauge verrieben und abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute: 228 mg (78 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 579 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-

15 3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 590 [M+H]<sup>+</sup>

20 (2) 1-[2-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 590 [M+H]<sup>+</sup>

25

### Beispiel VII

1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30 hergestellt durch Verseifung von 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 4 N Kalilauge in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol (5:1) bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-  
5 piperidin-1-yl]-xanthin

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
80:20:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 473 [M-H]<sup>+</sup>

10

Beispiel VIII

Chloressigsäure-(3-methoxy-benzyl)-ester

Zu 1.49 ml 3-Methoxybenzylalkohol und 1.05 ml Pyridin in 50 ml Dichlormethan wird  
unter Eisbad-Kühlung 1 ml Chloracetylchlorid getropft. Nach beendeter Zugabe wird  
15 das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Auf-  
arbeitung wird es mit Wasser versetzt und die wässrige Phase wird mehrmals mit  
Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Mag-  
nesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 2.35 g (87 % der Theorie)

20 Massenspektrum (EI): m/z = 214, 216 [M]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) Chloressigsäure-(3-nitro-benzyl)-ester

25 Massenspektrum (EI): m/z = 229, 231 [M]<sup>+</sup>

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

1-[(Benzylloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

213 mg 1-[(Benzylloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 2 ml Methylenchlorid werden mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten bei 30°C geschüttelt. Zur Aufarbeitung wird es mit 15 ml 1 N Natronlauge alkalisch gestellt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phase werden eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:0 auf 70:30) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 170 mg (97 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 465 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 450 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-[(Pyridin-2-yl)aminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-{[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/Triethylamin = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 466 [M+H]<sup>+</sup>

5

(5) 1-{[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451 [M+H]<sup>+</sup>

10 (6) 1-{[(2-Methyl-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

15 (7) 1-{[(2-Nitro-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>

(8) 1-{[(4-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>

(9) 1-{[(2-Methoxy-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 480 [M+H]<sup>+</sup>

25

(10) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 465 [M+H]<sup>+</sup>

30 (11) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 479 [M+H]<sup>+</sup>

(12) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 490 [M+H]<sup>+</sup>

(13) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

10 R<sub>f</sub>-Wert: 0.09 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 490 [M+H]<sup>+</sup>

(14) 1-[(3-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>

(15) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>

20 (16) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 510 [M+H]<sup>+</sup>

25

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

30 (1) 1-[(Pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(2) 1-[(Pyrimidin-4-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(3) 1-{[(Pyridin-4-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (4) 1-{[N-(Pyridin-2-yl)-N-methylaminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(5) 1-{[(4-Nitrophenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(6) 1-{[(4-Cyan-2-fluorophenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(7) 1-{[(4-Methylphenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(8) 1-{[(2-Cyanphenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(9) 1-{[(3-Cyan-5-chlorphenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(10) 1-{[(Pentafluorophenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(11) 1-{[(6-Cyan-2-pyridinyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(12) 1-{[(6-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(13) 1-{[(5-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

(14) 1-{[(4-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (15) 1-{[(3-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(16) 1-{[1-(Pyridin-3-yl)ethylaminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(17) 1-{[N-(Pyridin-3-ylmethyl)-N-methylaminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(18) 1-{[(Pyridin-2-yl)methylaminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(19) 1-{[(Pyridin-4-yl)methylaminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(20) 1-{[(3-Cyanphenyl)methylaminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(21) 1-{[(3-Nitrophenyl)methylaminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(22) 1-{[N'-(Pyridin-2-yl)hydrazinocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(23) 1-{[N'-(Pyridin-3-yl)hydrazinocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(24) 1-{[N'-(Pyridin-4-yl)hydrazinocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(25) 1-(Phenoxy carbonylmethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (26) 1-{[(Pyridin-4-yl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(27) 1-{[(Pyridin-2-yl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(28) 1-{[(Pyrimidin-5-yl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(29) 1-{[1-(2-Methoxyphenyl)ethoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 (30) 1-{[(2,6-Dichlor-4-trifluormethylphenyl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

20 (31) 1-{[(Pentafluorophenyl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(32) 1-{[(3-Trifluormethoxyphenyl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(33) 1-{[(3,5-Dicyanphenyl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 (34) 1-[(Phenylaminomethylcarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(35) 1-{[(Pyridin-3-yl)aminomethylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(36) 1-{[(Pyridin-2-yl)aminomethylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (37) 1-{[(Pyridin-4-yl)aminomethylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(38) 1-{[N-(Pyridin-3-yl)-N-methylaminomethylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(39) 1-{[(Pentafluorophenoxy)methylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(40) 1-{[(2-Nitrophenoxy)methylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(41) 1-{[(3-Methylsulfonylphenoxy)methylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(42) 1-{[(1H-Pyrrol-2-yloxy)methylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin

(43) 1-{[(Pyridin-3-yloxy)methylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(44) 1-{[(Pyridin-2-yloxy)methylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(45) 1-{[(Pyridin-4-yloxy)methylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)-methyl]-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

(46) 1-{[(Phenylsulfanyl)methylcarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(47) 1-[(Phenylsulfinyl)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (48) 1-[(Phenylsulfonyl)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(49) 1-[(Phenylaminothiocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(50) 1-[(Pyridin-2-yl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

15

(51) 1-[(Pyridin-4-yl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

20

(52) 1-[(N-(Pyridin-3-yl)-N-methylaminothiocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

25

(53) 1-[(3-Methylphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(54) 1-[(2-Methoxyphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(55) 1-[(4-Cyanphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(56) 1-[(N-Phenylcarbamimidoyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(57) 1-{[N-(Phenylamino)-N'-cyano-carbamimidoyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(58) 1-[3-Cyan-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (59) 1-[3-Cyan-2-(pyridin-2-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(60) 1-[3-Cyan-2-[N-(pyridin-2-yl)-N-methylamino]-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (61) 1-[3-Cyan-2-(pyridin-4-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(62) 1-[2-(Pyridin-4-ylamino)-3-trifluormethyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 (63) 1-[3-Nitro-2-(pyridin-2-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)-methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 (64) 1-[2-(3-Cyanphenylamino)-3-methylsulfinyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(65) 1-[2-(Pyridin-4-ylamino)-3-methylsulfonyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 (66) 1-[2-(Phenylamino)-3-(pyrimidin-2-yl)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(67) 1-[3,3-Dicyan-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 (68) 1-[3-Cyan-3-fluor-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(69) 1-[(Phenylaminosulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-  
N-methylamino]-xanthin

5 (70) 1-[(Pyridin-2-yl)aminosulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-  
piperidin-1-yl)-xanthin

(71) 1-((Pyridin-3-ylmethyl)aminosulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-  
amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (72) 1-[(N-(Pyridin-3-ylmethyl)-N-methylaminosulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-  
yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(73) 1-[(Phenyloxymethylsulfinyl)methyl]-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-  
piperidin-1-yl)-xanthin

15 (74) 1-[(Pyridin-3-yloxy)methylsulfinyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-  
pyrrolidin-1-yl)-xanthin

20 (75) 1-[(Phenylamino)methylsulfinylmethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-  
piperidin-1-yl)-xanthin

(76) 1-[(Pyridin-3-ylamino)methylsulfinyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-  
8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 (77) 1-[(Phenyloxymethylsulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-  
piperidin-1-yl)-xanthin

(78) 1-[(Pyridin-3-yloxy)methylsulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-  
piperidin-1-yl)-xanthin

30 (79) 1-[(Phenylaminomethylsulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-  
amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(80) 1-{[(Pyridin-3-ylamino)methylsulfonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Beispiel 2

5

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

10	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
15	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

25 Kerngewicht: 230 mg  
Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

30 Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 3

5 Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

10	Wirksubstanz	100,0 mg
	Milchzucker	80,0 mg
	Maisstärke	34,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		220,0 mg

15

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschränk bei 50°C wird er-  
20 neut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preß- fertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette  
und einseitiger Teilkerbe.

25

Beispiel 4

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

5 **Zusammensetzung:**

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
10 Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

15 **Herstellung:**

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselgelsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wässrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und

20 mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

5 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>

10 ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermischt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

15 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6

20

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>

2000,0 mg

30 Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 7

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5 100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
10 Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

15

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Röhren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Röhren der

20 Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Röhren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25 Beispiel 8

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

30 Wirkstoff	10,0 mg
0,01 N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5 Beispiel 9

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

10	Wirkstoff	50,0 mg
	0,01 N Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 10,0 ml

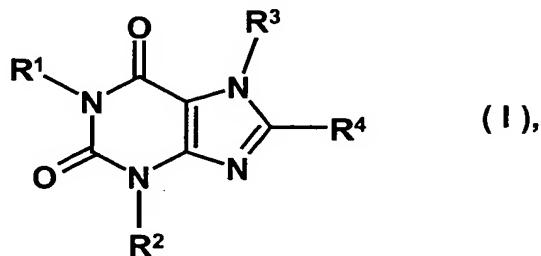
Herstellung:

15 Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

10 R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine durch eine Phenylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei die C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann und wobei der Phenylring durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann und

15

R<sup>10</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,



eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

20

eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, [N-(Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino]-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

25

eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-,  
N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbo-  
nylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl)-  
C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl]-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

5

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2,5-Dioxo-imida-  
zolidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine  
10 Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

10

eine Cyan-, Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-  
carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-  
15 carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

15

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

20

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-  
aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-  
carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-  
C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

25

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-  
alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-  
oxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-  
oxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-  
30 carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

5

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

10

eine Mercapto-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

15

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

20

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

25

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-4</sub>-Alkinyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxygruppe,

30

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe oder eine Cyangruppe, oder

5

R<sup>11</sup> zusammen mit R<sup>12</sup>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylen- oder –CH=CH-CH=CH-Gruppe, wobei die –CH=CH-CH=CH- Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- Trifluormethyl-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonylamino-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituiert sein kann, und

10

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe bedeuten,

15

eine Phenylgruppe, die durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, und die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30

eine Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylgruppe, wobei die C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,

eine Heteroarylgruppe,

eine Heteroaryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe, wobei die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

5 eine Heteroaryl-C<sub>2-3</sub>-alkinylgruppe und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

10

eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Hydroxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxygruppe darstellt, wobei die vorstehend genannten Phenylringe jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>11</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>11</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15

eine -NR<sub>a</sub>-NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R<sub>a</sub> gleich oder verschieden sein können,

20

eine -NH-NH-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome durch eine geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind,

25

eine -O-NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Stickstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist,

30

eine -O-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und in der R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, wobei die Phenylringe jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, Heteroaryl- oder Heteroarylmethylgruppe

darstellen oder  $R_b$  und  $R_c$  zusammen eine geradkettige  $C_{2-6}$ -Alkylengruppe darstellen,

5 eine  $-S-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und  $R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine  $-SO-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und  $R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine  $-SO_2-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und  $R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 oder eine  $-NR_a-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Stickstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 und G eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe,

30 eine durch eine Imino-Gruppe substituierte Methylengruppe, in der das Stickstoffatom durch eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Alkenyl-,  $C_{3-6}$ -Alkinyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-6}$ -alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino-,  $C_{1-6}$ -Alkyloxy-carbonyl-amino-,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxyl-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-oxy-, Cyano-, oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei die genannten Phenylgruppen durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  substituiert sein können, wobei  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 1,1-Ethenylen-Gruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch ein oder zwei Chlor- oder Fluoratome oder eine oder zwei  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{1-6}$ -Per-

fluoralkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-,  
Heteroaryl-, Heteroaryl methyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-,  
Phenylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Carboxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-carbonyl-,  
Aminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)aminocarbonyl-,  
5 Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-,  
Phenylaminocarbonyl-, Heteroarylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>3-7</sub>-  
Cycloalkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Heteroaryl sulfinyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-  
Cycloalkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroaryl sulfonyl-, Cyano- oder Nitro-  
gruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder  
10 verschieden sein können und die genannten Phenylgruppen durch die  
Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie  
vorstehend erwähnt definiert sind,

oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeuten, darstellen,

15

oder A zusammen mit B eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinylcarbonyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinylcarbonyl-, 2,3-Dihydroindolylcarbonyl- oder 2,3-Dihydro-  
isoindolylcarbonylgruppe darstellen, in der die Benzogruppen jeweils durch die  
Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> wie vorstehend  
20 erwähnt definiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Benzogruppe durch  
Stickstoffatome ersetzt sein können und die Alkylenteile der vorstehend erwähnten  
Gruppen jeweils durch ein oder zwei Fluoratome, eine oder zwei Methylgruppen  
oder einer Oxo-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich  
oder verschieden sein können,

25

und D eine C<sub>1-6</sub>-Alkylengruppe, die durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein  
kann,

30

eine C<sub>2-3</sub>-Alkenylengruppe, die durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen  
substituiert sein kann,

oder eine Propinylengruppe bedeutet,

$R^2$  ein Wasserstoffatom,

eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

5. eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

10

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl- oder Tetrahydropyranyl methylgruppe,

15

eine Arylgruppe,

eine Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe,

20 eine Aryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe,

eine Arylcarbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe,

eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

25

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

30

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

eine Aryl-G-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei G eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>d</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

5

R<sub>d</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

10

oder eine durch eine Gruppe R<sub>e</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

15

R<sub>e</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des Xanthingerüstes isoliert ist,

20

R<sup>3</sup> eine C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>f</sub> substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

25

R<sub>f</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylgruppe,

30

eine Arylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-,

Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

5

eine C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe 10 substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe,

10

eine C<sub>3-8</sub>-Alkinylgruppe,

eine Arylgruppe oder

15

eine Aryl-C<sub>2-4</sub>-alkenylgruppe,

und

20 R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,



25 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

30 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

5 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylenegruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen

10 jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind; oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

15 20 eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

25 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, wobei in denjenigen Verbindungen, in denen

30 die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Carbonylgruppe, die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe,

die Gruppe E eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe und die Gruppe G eine Carbonylgruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

die Gruppe E eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe oder

die Gruppe A eine gegebenenfalls durch eine der vorstehend erwähnten Gruppen substituierte Phenyl- oder Heteroarylgruppe und die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Ethenylengruppe bedeuten,

5 R<sup>4</sup> nicht die Bedeutung einer gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe annehmen kann,

10 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

15 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

20 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

25 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

30 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

35 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

40 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

5

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

10

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

15

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

20

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

25

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

30

eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R<sup>19</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

eine  $R^{19}$ -C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist und  $R^{19}$  durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei  $R^{19}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

5

eine durch den Rest  $R^{20}$  substituierte Aminogruppe, in der

$R^{20}$  eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-,  
10 Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für  $R^{20}$  erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest  $R^{20}$  und eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der  
15  $R^{20}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für  $R^{20}$  erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine  $R^{19}$ -C<sub>3-4</sub>-alkyl-gruppe, in der der C<sub>3-4</sub>-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei  $R^{19}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

25 eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-,  
30 Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R<sub>h</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten

5 gleich oder verschieden sein können und R<sub>h</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Difluormethoxy- oder

10 Trifluormethoxygruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe

15 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind, zu verstehen ist,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxalinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-,

Chromanyl-, Cumaryl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

5 und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch  $R_h$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R_h$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

15 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

20 15. 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

25 20.  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

30 25.  $R^4$  eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

35 30. eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

40 35. eine Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist;

45 40. eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

50 45. eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

55 50. eine  $N$ -(2-Aminoethyl)- $N$ -methylamino- oder eine  $N$ -(2-Aminoethyl)- $N$ -ethylamino-Gruppe

bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

5

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und Salze.

10 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

15 A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-

Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyrazinyl-, Pyrazinylmethyl-,

1,3,5-Triazinyl-, 1,3,5-Triazinylmethyl-, 1,2,4-Triazinyl-, 1,2,4-Triazinylmethyl-,

Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl- oder 1,3-Oxazolyl-Gruppe, wobei die

genannten Phenyl- und Heteroaryl-Gruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder

Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Cyano-,

20 C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-,

Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und

zusätzlich gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituiert sein  
können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

25

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-oder -NH-NH-Gruppe, oder eine

-OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das

30 Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe,

eine Cyaniminomethylen- oder Nitroiminomethylengruppe

oder eine 1,1-Ethenylengruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch eine oder zwei Trifluormethyl-, Cyano-, Nitro-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die genannten Phenyl-Gruppen durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Nitro-Gruppen substituiert sein können, wobei diese Substituenten ebenfalls gleich oder verschieden sein können, bedeuten, darstellen,

15 oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

20 R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>4-6</sub>-Alkenylgruppe,

25 eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-yl-methyl-Gruppe

30 und

R<sup>4</sup> eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

5 eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,  
oder

10 eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methylamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethylamino-  
Gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-,  
Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

15

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und  
deren Salze.

20 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-  
25 Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrimidinylmethylgruppe, wobei der Phenylteil  
durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluor-  
methyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-,  
Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder  
Nitro-Gruppe substituiert und gegebenenfalls zusätzlich durch ein ein Fluor-,  
30 Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-  
oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder  
verschieden sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe, -N(CH<sub>3</sub>)-Gruppe oder -OCH<sub>2</sub>-  
Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoff-  
atom mit der Gruppe G verknüpft ist und

5

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder  
10 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

15

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

20 und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

25 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und  
deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 4, in denen

30 R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Pyridinyl- oder Pyridinylmethylgruppe, in der die  
Phenylringe mit einer Amino-, Methoxy-, Methyl-, Cyano- oder Nitrogruppe  
substituiert sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

5 E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe oder -OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

10 oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

15 R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

20 und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

25 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

30

(a) 1-[(Benzylloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(b) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

5 (c) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(d) 1-{[(Pyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

10 (e) 1-{[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(f) 1-{[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

15 (g) 1-{[(2-Methyl-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

20 (h) 1-{[(2-Nitro-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(i) 1-{[(4-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25 (j) 1-{[(2-Methoxy-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(k) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30 (l) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(m) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

5 (n) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(o) 1-{[(3-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

10 (p) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin und

(q) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

15

sowie deren Salze.

20 7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

25 8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

30

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

35

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens

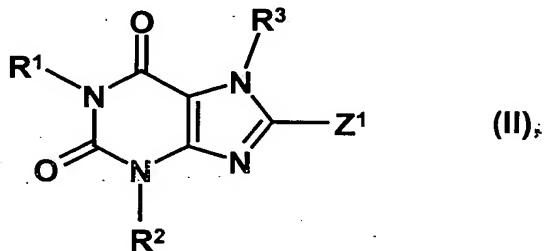
einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß  
5 den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  einer der in Anspruch 1 erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpf-ten Reste ist

10

eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der

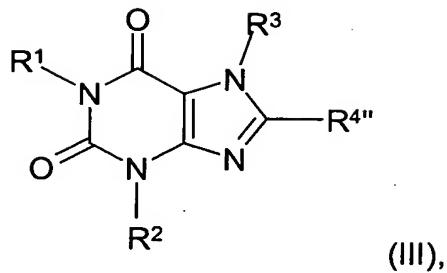
$R^1$  bis  $R^3$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

$Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt,

20 mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R^4$ -H, in der  $R^4$  einen der für  $R^4$  in Anspruch 1 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpft ist, umgesetzt wird, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und  
R<sup>4'</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino-  
oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe  
durch eine Schutzgruppe substituiert ist, entschützt und anschließend an der Imino-,  
Amino- bzw. C<sub>1-3</sub>-Alkylaminogruppe gegebenenfalls alkyliert wird, und/oder

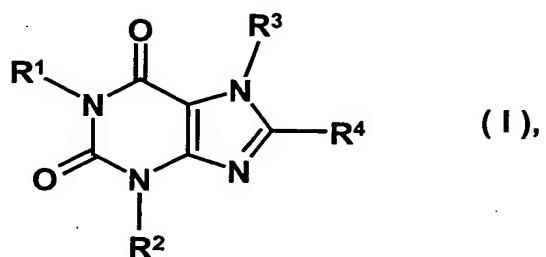
anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen  
abgespalten werden und/oder

die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren  
und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder

die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die  
pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit  
anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, übergeführt werden.

## Zusammenfassung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereo-  
10 isomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle  
pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf  
die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).